Aus der Chirurgischen Klinik
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau
Direktor: Prof. Dr. K. H. Bauer.

Der Einfluß der Röntgenstrahlen auf den Vitamin-C-Haushalt beim Tier. (Versuche an Kaninchen.)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades in der Medizin bei der Hohen Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Walter Lux.

Breslau 1939

Breslauer Genossenschafts-Buchdruckerei E. G. m b. H., Breslau 1, Ursulinerstr. 1

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Breslau.

1. Referent: Prof. Dr. Blümel
2 „ Prof. Dr. Bauer
Dekan: Prof. Dr. Gutzeit.

Bisher sind in der Bekämpfung der unerwünschten Röntgenstrahlenwirkung, des von Gauß 1913 sogenannten Röntgenkaters, eine sehr große Anzahl von Präparaten mit mehr oder weniger Erfolg angewandt worden. Es wurden Organextrakte, organische und anorganische Stoffe, Kreislaufmittel, Vitamine, Hormone, Narkotika und endlich physikalische Methoden im Kampf gegen den Röntgenkater herangezogen. Immer wieder erhoffte man sich nach dem Auffinden einer Veränderung des intermediären Stoffwechsels bei Röntgenbestrahlung einen Erfolg z. B. mit der Zufuhr des etwa verminderten Stoffes und immer wieder mußte man nach Ausbleiben der Besserung eine neue Enttäuschung hinnehmen.

Wenn nach diesen häufigen Fehlschlägen und bei der großen Anzahl der „Katermittel" bisher kein allgemeingültiges und wirksames Prinzip gegen den „Kater" geschaffen werden konnte, dann liegt wohl der Grund hierfür in der komplizierten Natur des Erkrankungsgeschehens überhaupt. Die Kenntnisse über das Wesen der Röntgenstrahlenwirkung sind bis heute noch nicht so weit gediehen, daß man sich über die Stoffwechselvorgänge und die Auswirkung auf den Organismus ein genaues Bild machen könnte. Aber ungefähre Vorstellungen über die Angriffsweise der Röntgenstrahlen kann man sich aus den bisherigen Untersuchungen schon bilden und, wie heute schon festzustellen ist, sind die Stoffwechselveränderungen, die bei Röntgenbestrahlungen auftreten, mannigfaltiger Art. Dabei ist die den sich so verschieden äußernden Erscheinungsbildern zugrunde liegende Veränderung immer dieselbe und wohl, wie Wels meint, auf Eiweißveränderungen am Molekül zurückzuführen.

Nach diesem Autor tritt in vivo bei einer Röntgenbestrahlung von Zellen eine strukturchemische Veränderung an den Baustoffen der Biokolloide, insbesondere des Eiweißes, ein und stellt somit den Primärvorgang an der Zelle dar. Eine Eiweißkoagulation ist wahrscheinlich als Ursache für den Zelltod bei Röntgenbestrahlung anzusehen. Durch die Bestrahlung werden die hydrophilen Eiweißkolloide zu hydrophoben verändert. Die Teilungsfähigkeit einer Zelle aber ist an eine gewisse Plastizität, d. h. Hydrophilie gebunden. Es kommt also mit der Wasserverarmung zum Stillstand des Wachstums der Zelle.

Aus dieser Theorie ergibt sich, daß wasserreiches Gewebe empfindlicher gegenüber Röntgenstrahlen ist als wasserärmeres.

Diese Vorstellung den uns heute bekannten Zellstoff-

wechsel- und Organveränderungen zugrunde gelegt, bringt uns in der Auffassung über das Wesen der Röntgenstrahlenwirkung weiter und läßt uns für die therapeutische Beeinflussung des sogenannten Röntgenkaters bedeutsame Schlüsse ziehen.

Wird bei einer Tiefenbestrahlung ein Tumor mit Röntgenstrahlen angegangen, so haben wir nicht mit der Wirkung auf den Tumor allein zu rechnen. Bei der heute angewandten Bestrahlungstechnik kommt es zwar im besonderen zu einer Einwirkung auf das Tumorgewebe, d. h. es käme mit dem Zerfall der Tumorzellen zu einem Eiweißzerfall und damit zu einer Reaktion des Körpers auf den Eiweißzerfall. Diese Reaktion ist es nun in der Hauptsache, auf die sich die Symptome des Röntgenkaters gründen. Immerhin muß aber mit einer Beeinflussung auch sämtlicher anderer im Bestrahlungsfeld liegenden Zellen, so auch der darin liegenden, allerdings sehr strahlenresistenten Nervenzellen gerechnet werden. Schließlich wird auch die im Bestrahlungsfeld zirkulierende Blutmenge von den Röntgenstrahlen beeinflußt, wie J. Kottmaier mitteilt. So ist also je nach der Eigenart des bestrahlten Gewebes und unabhängig von einer individuellen Empfindlichkeit mit verschiedenartigen und wechselnd starken Reaktionen des Körpers auf die Bestrahlung zu rechnen. Wovon aber im einzelnen diese schwankende Reagilität des Organismus auf die Bestrahlung abhängig ist, ist vorläufig unbekannt. Im Schrifttum sind bisher eine Reihe von Ergebnissen aus Stoffwechseluntersuchungen bekannt geworden, die für die eben genannten Vorgänge im Zellgeschehen und für die oben dargestellte Theorie von Wels sprechen. Danach kennt man im Blut: Zunahme der Harnsäure (E. Willms), Erhöhung des Eiweißes (G. H. Schneider), Rest-N-Erhöhung (E. Willms), Abfall des Cholesterins (R. Hummel), Vermehrung der Acetonkörper (Anselmino und Hoffmann), Absinken von Ca-, K-, NaCl-Spiegel im Serum (Wacker und Beck, Adler und Wiederhold, Laude, Siedmann), endlich Änderung der Alkalireserve (Grashey).

Alles dies sind Zeichen, die allgemein bei Zellverfall und seinen weiteren Folgen eintreten und aus dem Untergang des bestrahlten Gewebes zu erklären wären.

Daß es zu den angedeuteten Veränderungen am Nervensystem kommt, geht aus den Arbeiten von Schröder hervor, der über Sensibilisierung von Zentren bei Röntgenbestrahlung berichtet, sowie aus der Arbeit von Rütz und Kohlmann, nach welcher es zu einer besonderen Beeinflussung der parasympathischen Komponente kommt. Unabhängig davon bestätigt eine Vagotonie nach Röntgenbestrahlung G. H. Schneider.

Als Folge solcher nervöser Beeinflussung dürfte auch die Herabsetzung der Blutmenge und das Absinken des Blutdruckes anzusehen sein. Inwieweit die gesteigerte Diurese bei Röntgenbestrahlung nervös bedingt oder osmotisch bedingt ist, mag dahingestellt bleiben.

In enger Beziehung mit dem Nervensystem stehen die Veränderungen in innersekretorischen Organen. Hier sind Adrenalinabfall (Adler und Wiederhold) und Zuckerspiegelsenkung (Grashey) bekannt. Endlich sind auch noch Veränderungen am Blutbild nach Röntgenbestrahlung mitgeteilt, wobei die hemmende Wirkung auf die Erythropoese und die auftretende Leukopenie am bekanntesten sind. Diese Veränderungen würden sich aus der besonderen Strahlenempfindlichkeit der jungen Zellen erklären lassen.

Neben dieser Wirkung ist eine Verschiebung des Globulin-Albumin-Verhältnisses zugunsten der Globuline bekannt, woraus eine Änderung der Blutsenkungsgeschwindigkeit resultiert. Auch die Gerinnungszeit ist verändert (Memmesheimer).

Somit ist eine direkte Beeinflussung der zirkulierenden Blutmenge sichergestellt, zumal noch mitgeteilt worden ist, daß nach Anlegen einer kräftigen Bier'schen Stauung der Extremitäten — also bei Herabsetzung der zirkulierenden Blutmenge — die Röntgenkatersymptome schwächer wären als ohne diese Stauung (J. Kottmaier).

Das entsprechende Gegenstück ist in der Beobachtung gegeben, daß bei Bestrahlung blutreicher Organe wieder eine bedeutende Zunahme des Röntgenkaters zu verzeichnen ist (Czepa).

Nachdem so kurz die vielfältigen Veränderungen durch Röntgenstrahlen umrissen wurden, dürfte es einleuchten, daß bei einer derart umfassenden Wirkung es schwierig, ja beinahe unmöglich erscheint, einen wirksamen Einfluß auf all diese Erscheinungen zu gewinnen, auch vermittels einer möglichst weitläufigen und vielseitigen Medikation. Auch sind Veränderungen im Stoffwechsel mitunter so geringfügig und ineinander verkoppelt, daß eine Beeinflussung im Organismus gar nicht erfolgen kann, ohne daß dadurch schon wieder neue Veränderungen geschaffen würden.

Trotzdem sind bisher eine große Anzahl von Präparaten gegen den Röntgenkater empfohlen und angewandt worden und zum Teil vielleicht auch mit Erfolg, aber Allgemeingültigkeit hat sich bisher kein Mittel erworben.

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß auch Gase, die sich bei der unzureichenden Isolierung an den elektrischen Kabeln während der Bestrahlung im Raum bildeten und dann von den

Patienten eingeatmet (salpetrige Säure und Stickstofftrioxyd) für den Kater verantwortlich gemacht wurden. Mit guter Durchlüftung der Bestrahlungsräume wollte man ein Ausbleiben der Symptome erreichen.

Erfolge sind mit Leberpräparaten erzielt worden, Cholesterin, Injektionen von Insulin mit Traubenzucker, aber eben nicht immer, bzw. nur Teilerfolge, Herzkreislaufmittel: Cardiazol, Sympatol, Ephedrin, Ephedralin, Ephetonin, Racedrin — sind in der Literatur als Katerantidot angegeben. Kombinationen von Hypophysen-Vorderlappen-Hormon kombiniert mit Nebennierenrindenextrakt und Organextrakt aus dem jeweils bestrahlten und betroffenen Organ.

All diese Mittel wirken rein symptomatisch und können auch bei einer möglichst breiten Angriffsfläche nicht die gewünschte Wirkung erzielen. Schröder ging deshalb einen völlig anderen Weg. Er verwendete das Pernokton. Dieses Hypnotikum soll die vegetativen Zentren dämpfen und damit die Auswirkungen der Anaphylxieerscheinungen hemmen. Auch damit wurden angeblich Erfolge erzielt. Eine günstige Wirkung ist auch von Nautisan und Vasano bekannt.

Sinn dieser vorliegenden Arbeit ist nicht, die Grundlagen für einen neuen Therapievorschlag zu schaffen, ihre Aufgabe will sein, zu den bisher unbekannten Verhältnissen des Vitamin-C-Haushaltes bei Röntgenbestrahlung im Tierversuch einen Beitrag zu liefern.

Bisher wußte man nur, daß Vitamin C die Röntgenleukopenie günstig beeinflusse (Carrie). Mitteilung anderer Art sind bisher nicht bekannt geworden. Den Anlaß zu dieser Arbeit gab die nicht seltene Beobachtung an der hiesigen chirurgischen Klinik, daß bei Verabfolgung von Vitamin C nach Röntgenbestrahlung die Patienten eigentlich weniger über Beschwerden klagten als ohne die Zufuhr von Vitamin C. Es sollte also deswegen festgestellt werden, ob denn überhaupt Beziehungen zwischen Röntgenwirkung und Vitamin-C-Haushalt bestehen. Und, wenn solche Beziehungen aufgezeigt werden können, welcher Art sie wären.

Nachdem es sich gezeigt hatte, daß die Durchführung entsprechender Versuche an Menschen undurchführbar war, wurde zum Tierversuch übergegangen und als Versuchstier das Kaninchen gewählt. Weil das Kaninchen als Versuchstier ziemlich widerstandsfähig ist, erschien es am geeignetsten. Bekanntermaßen besitzt das Tier wie die Ratte die Fähigkeit, Vitamin C in Notzeiten selbst aufzubauen. Diese Tatsache konnte unberücksich-

tigt bleiben, weil Vitamin C während der Versuche dauernd in überschüssigen Mengen zugeführt wurde. Es ist anzunehmen, daß ein Selbstaufbau während dieser Zeit nicht stattgefunden hat.

Methodik.

Bei den Versuchen spielt die Methode der Vitamin-C-Bestimmung eine große Rolle. Bisher sind eine Anzahl von Bestimmungsmethoden angegeben worden, die alle den Nachteil besitzen, auch auf andere stark reduzierende Substanzen als Ascorbinsäure zu reagieren und nicht vitaminspezifisch zu sein. Da die Untersuchungen im Harn angestellt wurden, in welchem erfahrungsgemäß noch andere reduzierende Substanzen enthalten sind, mußte gerade diese Fehlerquelle sich unangenehm auswirken. Bisher ist die Dichlorphenol-Indophenol-Bestimmung nach den Angaben von Jetzler und Niederberger am häufigsten bei Vitamin-C-Messung verwandt worden. Da diese Methode relativ einfach und schnell durchzuführen ist und Vergleichsmöglichkeiten mit anderen Ergebnissen bietet, wurde versucht, diese Methode gleichfalls anzuwenden, trotzdem sie den eben aufgezeigten Fehler in sich schließt.

Deshalb wurden Vergleiche mit einer als Vitamin C spezifisch angesehenen Methode angestellt. Nach dieser von H. Lund und Liek angegebenen Methode wird zehnfach verdünnter Harn mit alkoholischer Methylenblaulösung (18 mg Methylenblau auf 1 Liter 96%igen Alkohol) versetzt, und, da die Anwesenheit von Phosphat und Chlorid-Ionen notwendig ist, wird etwas NaCl und eine Messerspitze KH_2PO_4 der alkoholischen Lösung zugefügt. Diese Lösung wird dann bei bestimmten p_H mit einer 100-Watt-Birne bestrahlt, wobei Vorhandensein von reduzierender Ascorbinsäure vorausgesetzt — Entfärbung auftritt. 1 mc einer 1%igen Ascorbinsäurelösung entspricht bei dieser Versuchsanordnung 1 mc Methylenblaulösung. Wesentlich ist ein gleichbleibender p_H-Wert, Anwesenheit von Phosphat- und Chlorid-Ionen und eine gleichbleibende Belichtungsintensität. Es wurden also feststehende Ascorbinsäurelösungen nach beiden Methoden — also nach Lund und Liek und nach Jetzeler und Niederberger — gemessen und eine Übereinstimmung beider Resultate festgestellt.

Unterhalb eines Minimalwertes von 5 mg% erwies sich die Methode von Jetzeler und Niederberger als nicht brauchbar, weil eben — wie vorhin erwähnt — bei diesen geringen Werten auch andere (außer Ascorbinsäure) reduzierende Substanzen (Cystin, Thionein, Thiosulfat — Neuweiler) wesentlichen Einfluß gewinnen.

Bei Werten über 5 mg% spielen diese genannten Faktoren keine Rolle mehr, woraus erhellt, daß es sich in diesem Bereich um überwiegend Ascorbinsäureeffekte handelt.

Die normale Ausscheidung an Ascorbinsäure im Harn liegt — nach eigenen Messungen bei 25 Kaninchen — um 3 mg%. Bei solchen Werten sind meßbare Schwankungen nach unten nicht weiter möglich und außerdem die Fehler mit dieser Methode im Vergleich mit den ausgeschiedenen Mengen zu groß. Aus diesem Grunde wurde eine Erhöhung des Vitamin-C-Spiegels durch Vitamin-C-Injektionen künstlich vorgenommen und eine Ausscheidung, die gerade über 5 mg% lag, zu erreichen gesucht. Dann konnte nämlich die einfache Dichlorphenolindophenol-Methode nach Jetzeler und Niederberger annähernd fehlerfrei benutzt werden, was die Versuche wesentlich vereinfachte.

Bei Erprobungen erwiesen sich Vitamin-C-Mengen von 200—400 mg = 2—4 ccm Cantan für eine solche gewünschte Ausscheidung im Harn als notwendig. Die Schwankungen in der Ausscheidung sind je nach Tier verschieden und unter Umständen beträchtlich. Da nun im Verlauf der Versuche nur im wesentlichen Ausscheidungswerte über 5 mg% zu berücksichtigen waren, konnte also die Dichlorphenol-Indophenol-Methode prinzipiell angewandt werden.

Zur besseren Erkennung einer Veränderung der Vitamin-C-Ausscheidung im Harn nach der Bestrahlung war eine möglichst konstante Ausscheidung über längere Zeit erstrebenswert. Wo eine solche nicht erreicht werden konnte, mußte der Versuch vor der Bestrahlung solange fortgesetzt werden, bis ein ungefähres Urteil über die weitere zu erwartende Ausscheidung — unter immer gleichbleibenden Bedingungen — zu bilden war, so daß eine aus der Bestrahlung resultierende Veränderung im Ausscheidungswert später erkennbar war. Hatte man solches erreicht, wurde dann im Verlaufe dieser Kontrolle der Reiz einer Röntgenbestrahlung gesetzt. Es zeigte sich dann in den Versuchen, daß auf diese Art und Weise in der Tat Einflüsse der Röntgenbestrahlung auf den Vitamin-C-Spiegel nachweisbar waren.

Wenn nun die Schwierigkeiten des Meßverfahrens durch künstliche Vitaminzufuhr und Messung der Ascorbinsäure nach Jetzeler und Niederberger behoben waren, so blieb doch noch die schnelle Luftoxydation der Ascorbinsäure ein Problem. Versuche, den Harn durch Herausmassieren aus der Blase zu gewinnen, blieben erfolglos. Katheterisieren kam wegen der schwierigen Durchführung und der Gefährdung durch Infektion nicht in Frage. So blieb eigentlich nur noch übrig, durch regel-

mäßige Fütterung eine regelmäßige Harnflut und Harnausscheidung zu erreichen. Die Tiere wurden deshalb zu genau eingehaltenen Zeiten mit gleichbleibenden Futtermengen — auch gleicher Qualität — einmal am Tage gefüttert. Wie die Beobachtungen gezeigt haben, setzte nach ungefähr 2 Stunden die Harnflut ein und währte im Durchschnitt 4—5 Stunden. Der Harn, der nach dieser Zeit gelassen wurde, zeigte bei der Vitaminbestimmung keinen Vitamingehalt und konnte aus diesem Grunde außer Betracht gelassen werden.

Immerhin zog sich die Ausscheidung des Urins über einige Stunden hin. Eine sofortige Messung des Vitamin-C-Gehaltes war, wie sich aus dem Geschilderten ergibt, nicht möglich. Steht der Harn länger als 10 Minuten an der Luft, beginnt sich der Ascorbinsäurewert infolge Oxydation der Ascorbinsäure zu vermindern. Die sofortige Messung der Vitamin-C-Menge ist aus den erwähnten Gründen notwendig.

Anfangs wurde durch Überschichten mit Paraff. liqu. eine Luftisolation erstrebt, in der Auffassung, so den Luftsauerstoff fernzuhalten und nun den vermuteten Einfluß zu vermeiden. Diese Annahme erwies sich jedoch als irrig und die dabei erhaltenen Werte waren genau die gleichen wie die ohne Paraffinüberschichtung. Eine andere in der Literatur angegebene Methode, nach welcher der Urin mit Sulfosalicylsäure und Zinkstaub aufgefangen wird, wodurch er vor Oxydation geschützt werden soll, erwies sich gleichfalls als unbrauchbar.

Beim Auffangen des Urins mit einer Vorlage mit Sulfosalicylsäure (22%) und Glutathion (0,5 mg auf 1 ccm Harn) blieb die Vitaminmenge über mindestens 18 Stunden unverändert. Die geringe Zunahme der Meßwerte nach zirka 12 Stunden konnte außer acht gelassen werden, da ja die Messung nicht später als 4 Stunden nach dem Urinieren vorgenommen wurde. So konnte — und noch dazu mit Ausschluß von Verlusten — eine Messung nach Beendigung der Harnflut und zwar zu bestimmter Zeit vorgenommen werden.

Versuchsanordnung.

Die Versuchsanordnung war folgende: Zu den Versuchen wurden Tiere im Alter von 1—2 Jahren verwandt und zwar insgesamt 25. Davon wurden nur 18 Tiere für die Bestrahlung verwandt. Bei den übrigen beschränkte sich die Verwendung auf Vorversuche ohne Bestrahlung. Um 6° früh erhielten die Kaninchen ihr Futter, bestehend aus Rüben mit Hafer oder Heu. 2 Stunden danach wurden sie aus den gewöhnlichen Käfigen herausgenommen und in den Stoffwechselkäfig gesetzt. Dabei

wurde das Cantan injiziert. In der Zeit von der Fütterung bis zur Injektion — also um 8° Uhr — war inzwischen die Diureuse in Gang gekommen und die Tiere ließen noch — meistenteils im alten Käfig — Urin. In dieser Harnportion war die konzentrierte Nachtmenge und ein geringerer Teil eben bereiteten Harns enthalten. Wenn nun die Tiere in den Stoffwechselkäfig gesetzt wurden, war jetzt nur noch frischer Urin zu erwarten und zwar vitaminhaltiger Harn. Die Ausscheidung der Ascorbinsäure vollzieht sich sehr rasch und nach 4 Stunden ist eine weitere Ausscheidung nicht mehr zu erwarten, wie eigene Beobachtungen gezeigt haben. Deshalb wurde auch die nach 4—5 Stunden gelassene Harnmenge bei der Berechnung außer acht gelassen.

Aufgefangen wurde der Harn in Stoffwechselkäfigen, deren Metallteile alle mit weißer Farbe überstrichen waren. Damit wurde eine Oxydation der Ascorbinsäure durch Metallteile vermieden.

Um 12° Uhr wurden die Tiere dann aus dem Stoffwechselkäfig herausgenommen und wieder in ihre alten Käfige gesetzt. Der aufgefangene Harn wurde anschließend auf seinen Vitamin-C-Gehalt gemessen und zwar prozentual.

Im allgemeinen wurden diese Bestimmungen 3 Wochen pro Tier durchgeführt, abhängig davon, ob bald eine Regelmäßigkeit der Ausscheidung zu erreichen war oder nicht. Die injizierte Vitamin-C-Menge wurde während dieser Zeit in stets gleichbleibender Menge verabfolgt. Die Bestrahlung wurde dann im allgemeinen nach 14 Tagen — von Beginn der Injektionen gerechnet — gesetzt, sobald jedenfalls der Ausscheidungsverlauf eine Bewertung bei Veränderung zuließ. Die Röntgenbestrahlung war bei allen Tieren gleich und einmalig und betrug 500 r (195 kv, 4 mm Al-Filter, 4 M A) bei 68 Minuten und Abstand von 1 m.

Ergebnisse.

Im Einzelnen konnten bei 18 Tieren im Alter von 1 bis 2 Jahren folgende Ergebnisse registriert werden: (Bei den folgenden Kurvenbesprechungen sind die am Anfang eines jeden Versuches liegenden 3 tägigen Messungen ohne Vitamin-C-Injektionen weggelassen, weil sich prinzipiell Werte unter 5 mg% ergaben, die als nicht Vitamin-C-spezifisch angesehen wurden. In den Tabellen sind diese Kontrollen jedoch angegeben.)

Tabelle 1. Tier 8. Auf dieser Kurve kommt in besonders klarer und eindrucksvoller Weise das bei den anderen Kurven nicht mehr so deutlich werdende Versuchsergebnis zum Ausdruck, nämlich, daß nach einer fast gleichbleibenden Aus-

scheidung sich der Abfall nach der Bestrahlung so klar von den Ausscheidungswerten vor der Bestrahlung abhebt.

In den ersten 3 Tagen ist eine Vitaminausscheidung ohne künstliche Zufuhr nicht zu erreichen und es wird deshalb vom 4. Tage bis zum 26. Tag durchgehend 2,2 ccm Cantan injiziert. Die Ausscheidung liegt dann bis zur Bestrahlung ziemlich gleichmäßig um 10 mg%. Am 15. Tag erfolgt die einmalige Röntgenbestrahlung. Die Ausscheidung sinkt darauf am 20. Tag nach geringem Anstieg unter die Grenze der meßbaren Werte und bleibt in den nächsten 8 Tagen unverändert. Vor Beendigung der Versuche wird probeweise eine Menge von 4 ccm Cantan injiziert, um die Höhe des Vitamindefizites feststellen zu können. Die Ausscheidung kommt auf diesen Vitaminstoß prompt zustande.

Tabelle 2. Tier 14. Die Kurve verhält sich ähnlich der vorigen, nur sind hier Schwankungen vor der Bestrahlung etwas größer und zeigen eine Spanne von 6 mg% (10—16 mg%). Nach der Bestrahlung sinken die nächsten 3 Tage die Werte unter 5 mg% ab, um dann wieder fast die alten Werte zu erreichen.

Tabelle 3. Tier 4. Nach 2 ccm Cantan wird eine 9 Tage lang, ungefähr gleichbleibende Ausscheidung erreicht. Am 3. Tage nach der Bestrahlung Absinken der Werte unter 5 mg% und von da an starke Schwankungen bis zum 22. Tag.

Tabelle 4. Tier 15. Auf 3 ccm Cantan tritt für einen Tag eine Ausscheidung von 26 mg% auf; in den folgenden 9 Tagen beträgt der durchschnittliche Ausscheidungswert 14 mg%. Anschließend an die Bestrahlung sinkt der Wert auf 6 mg% ab und bleibt in den folgenden 4 Tagen niedrig. Das Absinken wird als deutliche Veränderung angesehen und der Versuch beendet.

Tabelle 5. Tier 10. In 6 Tagen tritt auf 3,5 ccm Cantan eine Ausscheidung von 6—8 mg% auf. 2 Tage nach der Röntgenbestrahlung sinken die Werte unter die 5-mg%-Grenze und bleiben bis zur Beendigung der Versuche unter dieser Grenze liegen. Auf probeweise Injektion von 4,5 ccm Cantan steigt der Wert sofort auf 16 mg%.

Tabelle 6. Tier 9. Auf 2,2 ccm Cantan tritt eine Ausscheidung von 9—20 mg% ein. Nach 12 Tagen kann man sich eine Vorstellung von der zu erwartenden Ausscheidung bilden und es erfolgt deshalb die Bestrahlung. Daraufhin sinken die Werte unter die 5-mg%-Grenze. Nach dem 18. Tag treten wieder vor der Bestrahlung erreichte Werte auf und der Versuch wird beendet.

Tabelle 7. Tier 13. Bei diesem Versuch war eine möglichst kurzdauernde „Einstellung“ angestrebt, um den Röntgen-

strahleneffekt bald ersichtlich machen zu können. Es könnte bei stets gleichbleibender Injektionsbehandlung der Einwand erhoben werden, die Tiere gewöhnten sich an die künstliche Vitaminzufuhr und der Abfall wäre auch ohne Bestrahlung eingetreten. Es kam also hier nicht so sehr auf eine klare Übersicht über die Werte vor der Bestrahlung als vielmehr auf ein rasches Absinken der Werte nach der Bestrahlung unter die 5-mg%-Grenze an. Und das prompte Absinken der Werte nach der Bestrahlung kann als Beweis dafür angesehen werden, daß nicht in der Gewöhnung an die Injektionen, sondern in der Bestrahlung die Ursache für die Ausscheidungsveränderung zu suchen ist. Die Injektionsmenge betrug 3 ccm Cantan. Bestrahlung nach 7 Tagen. Vom 3. Tag an Absinken unter die 5-mg%-Grenze. Tiefbleiben der Werte. Auf 4,5 Cantan in der folgenden Zeit (3 Tage). Werte um 20 mg%.

Tabelle 8. Tier 6. Injektionsmenge 2,2 ccm Cantan. Anfangs steigt die Ausscheidung 4 Tage lang bis zu 30 mg% an und fällt in den folgenden 9 Tagen wieder auf 18 mg%. 3 Tage nach der Bestrahlung kommt ein Abfall bis zu 5 mg% zustande, von dem die Werte wieder bis zu 18 mg% ansteigen. Trotzdem in den Ausscheidungswerten die Tendenz zum Absinken besteht, wird der rapide Abfall nach dem 3. Tag nach der Bestrahlung deutlich.

Tabelle 9. Tier 11. Cantanmenge 3 ccm. Nach 14 Tagen ist eine Beurteilung der zu erwartenden Vitamin-C-Ausscheidung möglich und es erfolgt die Röntgenbestrahlung. Im Mittel liegen die Werte vor der Bestrahlung um 12 mg%. Am Tage nach der Bestrahlung tritt ein Abfall unter die 5-mg%-Grenze ein. In den folgenden 7 Tagen treten starke Schwankungen von 7—28 mg% auf. Ein Effekt der Röntgenbestrahlung ist abgesehen von dem Absinken unter die meßbare Grenze in den folgenden starken Schwankungen der Werte zu sehen.

Tabelle 10. Tier 5. Es werden 2,2 ccm Cantan injiziert. Nach 10 Tagen ist eine Ausscheidung von durchschnittlich 20 mg% erreicht. Auf die Bestrahlung tritt am 2. Tage eine starke und vorher nicht erreichte Schwankung auf (35 mg%). Darauf sinken während der nächsten 4 Tage die Werte langsam unter die 5-mg%-Grenze. Am 7. und 9. Tage nach der Bestrahlung werden die Werte, wie sie vor der Bestrahlung erreicht wurden, nach nochmaligem Absinken wieder erreicht.

Tabelle 11. Tier 7. Injektionsmenge 2,2 ccm Cantan. Die Schwankungen, die hier bei der Einstellung auftreten, liegen zwischen 14 und 36 mg%. Nach 16 Injektionstagen zeichnet sich aber ein Mittelwert heraus und ist ungefähr bei 20 mg% gelegen.

Am 2. Tage nach der Bestrahlung sinkt die Ausscheidung bis zur 5-mg%-Grenze. In den letzten 6 Tagen liegen die Werte wieder ziemlich hoch und konstant bei 16 mg%. Nach 24 Tagen wird der Versuch beendet.

Tabelle 12. Tier 16. Es werden 3,5 ccm Cantan injiziert. Nach 10 Tagen ist ein Durchschnittswert von 15 mg% erreicht. Eine ungefähre Übersicht geboten. Nach der Bestrahlung tritt plötzlicher Abfall ein und zwar für einen Tag unter die 5-mg%-Grenze. In den nächsten 4 Tagen spontane Rückkehr zu Werten um 10 mg%.

Tabelle 13. Tier 2. 4,0 Cantan. Nach 9 Tagen ist ein Durchschnittswert von 24 mg% erreicht und es erfolgt die Röntgenbestrahlung. Danach sinkt die Ausscheidung am 3. Tag auf 11 mg% ab und kommt innerhalb von 2 Tagen wieder zu Werten, die um 24 mg% liegen.

Tabelle 14. Tier 12. 2,2 Cantan werden 3 Wochen lang gespritzt. Am 9. Tag wird nach Erreichen einer Übersicht und bei einem Durchschnittswert von 12 mg% bestrahlt. Nach der Bestrahlung kommt es am 5. Tage zum Absinken unter die 5-mg%-Grenze und darauf wieder zu vorher erreichten Werten.

Tabelle 15. Tier 3. Der Versuch läuft 19 Tage und es werden vom 3. Tage an täglich 4,0 Cantan injiziert. Nach einer Anfangsschwankung bis zu 30 mg% wird ein durchschnittlicher Wert von 20 mg% erreicht. Am 9. Tage erfolgt die Bestrahlung. 3 Tage danach sinken die Werte zwar bis auf 14 mg% ab, eine deutliche Schwankung tritt aber im Vergleich zu anderen Kurven und den Einstellungswerten nicht ein.

Tabelle 16. Tier 1. Eine gleichmäßige Ausscheidung ist hier nicht zu erreichen, allerdings kann man aus dem über 26 Tage laufenden Versuch eine gewisse Übersicht gewinnen. Die Injektionsmenge beträgt 4 ccm Cantan. 7 Tage nach der Bestrahlung tritt plötzlich ein Absinken der Vitamin-C-Ausscheidung auf 5 mg% ein und am 8. Tage ist der Wert schon wieder auf 15 mg% angestiegen und bleibt in den folgenden Tagen um einen Mittelwert von 23 mg% liegen.

Tabellen 17 und 18. Tier 17 und 18. Hier werden durchschnittlich 3 ccm Cantan gespritzt und die Versuche über 18 Tage durchgeführt. Eine gleichmäßige Ausscheidung ist bei beiden Tieren nicht zu erreichen. Die Schwankungen betragen zirka 20 mg%. Nach der Bestrahlung tritt eine noch größere Schwankung auf (bis 40 mg%). Es kommt zu einem Absinken unter die 5-mg%-Grenze am 3. bzw. 5. Tag nach der Bestrahlung.

Eine Bewertung der letzten beiden Kurven ist wegen der großen Schwankungen sehr gewagt, wenn auch in Verbindung

mit den bisherigen Ergebnissen eine Schwankung nach unten auch hier ablesbar ist.

Tier 19 und 20. Beide Tiere bekamen nach der Vitamin-C-Injektion (2,2 Cantan) gesteigerte Diurese und Durchfall. Nach weiteren 2 Tagen gingen die Tiere ein.

Ohne Vitamin-C-Zufuhr ist also bei keinem Tier eine sichere und auf Ascorbinsäure zurückzuführende Ausscheidung zu erreichen. Die Werte liegen durchschnittlich um 3 mg% herum. Das Verhalten der einzelnen Tiere auf eine nun beginnende Vitaminzufuhr ist sehr verschiedenartig. Ein Teil zeigt sofort eine Steigerung der Ausscheidungswerte und dann auch in hohen Mengen. Ein anderer Teil, bei dem wahrscheinlich ein bestehendes Defizit zu decken ist, scheidet erst nach ein oder zwei Tagen deutlich Ascorbinsäure aus und dann in mittleren Mengen ohne große Schwankungen. Erfahrungsgemäß sind es Tiere mittleren Alters, die eine mehr gleichmäßige Ausscheidung haben. Jüngere Kaninchen waren sehr schwer einzustellen. Die Kurven 17 und 18, auf denen starke Schwankungen während der ganzen Versuchszeit auftreten, stammen von jungen Kaninchen. Daß junge Tiere auf Ascorbinsäure, besonders nach den ersten Vitamin-C-Injektionen sehr leicht ansprechen (2—4) erhellt daraus, daß, vielleicht im Anschluß an die ersten Injektionen von 200 mg, also der üblichen Menge, zwei Tiere eingingen. Nach der Injektion begann eine starke Diurese aufzutreten und gleichzeitig auch ein starker Durchfall, von dem sich die Tiere nicht mehr erholen konnten. Unregelmäßigkeiten in der Fütterung lag nicht vor. Eine andere Ursache für diese Störung als die Vitamin-C-Injektion war nicht festzustellen.

In der Regel war aber eine stärkere Veränderung durch die künstliche Vitaminzufuhr nicht zu bemerken. Bei fast allen Tieren trat anfangs ein etwas dünner Stuhl auf, nach 2—3 Tagen wurde der Stuhl dann aber meist wieder normal.

Gleichfalls verschieden wie die anfängliche Reaktion auf die Vitamininjektionen waren die prozentualen Ausscheidungswerte, die in der Zeit vor der Röntgenbestrahlung eine Übersicht über die zu erwartenden Ausscheidungsverhältnisse bringen sollten. In 7 Kurven ist eine annähernd gleichmäßige Ausscheidung zu erreichen gewesen. In diesen Fällen lagen die Werte nicht sehr hoch über der 5-mg%-Grenze. Keineswegs waren diese Werte aber abhängig von den Injektionsmengen. Es schien diese Menge vom Alter abhängig zu sein. Eine Beurteilung dieser eben erwähnten Kurven war bei einer auftretenden Störung (Röntgenbestrahlung) relativ einfach.

Wo eine solche gleichmäßige Ausscheidung nicht erreichbar war, konnte trotz der Schwankungen eine Regel in der Ausscheidung festgestellt werden und eine Ausscheidungsveränderung im Sinne der Verminderung war im Kurvenverlauf ablesbar.

So hat man dann nach der Röntgenbestrahlung den Eindruck, daß auf Grund der Röntgenbestrahlung die Ausscheidungswerte tatsächlich und zwar etwa am 3. Tage nach der Bestrahlung absinken. Der weitere Ausscheidungsverlauf ist dann aber verschieden. Bei einer Reihe von Tieren kommt es zur spontanen Rückkehr zu Werten, wie sie vor der Bestrahlung erreicht wurden. Bei einem anderen Teil bleibt die Ausscheidung, nachdem sie einmal unter die 5-mg%-Grenze gesunken ist, unter dieser Grenze und kommt nicht mehr zu „positiven" Werten zurück.

Um über die Versuche insgesamt einen Überblick zu erhalten, erscheint es angezeigt, eine Durchschnittsberechnung aller Ausscheidungswerte anzustellen. Dazu rechnet man die Ausscheidung jeweils von 3 Tagen in einem festgelegten Zeitraum zusammen und zwar:

1. 3 Tage ohne Vitaminzufuhr,
2. 3 Tage unmittelbar vor der Bestrahlung,
3. 3 Tage um den tiefsten Ausscheidungswert,
4. 3 Tage vor Abschluß des Versuches.

Zu diesen Berechnungen ergeben sich folgende Durchschnittswerte:

Einstellungszeit:	1. Ohne Vitaminzufuhr:	unter 5 mg%.
	2. Mit Vitaminzufuhr:	16 mg%.
	3. Nach Bestrahlung:	unter 5 mg%.
	4. Vor Abschluß der Beobachtung:	14 mg%.

Graphisch dargestellt wird die Schwankung nach der Bestrahlung noch deutlicher als es in den einzelnen Kurven der Fall war. Siehe Tabelle 19.

D. H. Es tritt nach der Bestrahlung eine einwandfreie Verminderung in der Vitamin-C-Ausscheidung auf, die nach einer mehr oder weniger langen Zeit zu den vorher eingestellten Werten fast zurückkehrt. Es liegt darum nahe anzunehmen, daß die Röntgenbestrahlung eine Gewebsschädigung setzt, die dann einen größeren Vitaminverbrauch erfordert. Welcher Art nun dieser Mehrverbrauch ist, kann nicht gesagt werden, ist auch nicht Aufgabe dieser Arbeit.

Auf 5 Kurven ist direkt nach der Bestrahlung eine leichte Steigerung der Vitamin-C-Ausscheidung zu bemerken. Diese Mehrausscheidung könnte theoretisch dadurch erklärt werden, daß es zu einer verminderten Haftfähigkeit der Zellen für Ascorbinsäure kommt und damit zu einer Mehrausschüttung der an sich notwendigen Ascorbinsäure. Wenn die Röntgenschädigung über-

wunden wurde und die Haftfähigkeit für die Ascorbinsäure wieder eingetreten ist, macht sich das Defizit bemerkbar, d. h. im Harn tritt kein überschüssiges Vitamin mehr auf. Ist dann aber dieses Defizit überwunden, tritt wieder eine als normal anzusehende überschüssige Menge von Vitamin C im Harn auf. Will man das Ergebnis dieser Versuche ganz vorsichtig beurteilen, so kann man sagen: Die Versuche deuten sichtlich darauf hin, daß nicht nur eine erkennbare Schwankung, sondern auch eine kurzdauernde, verschiedene Ausscheidung auftritt.

Wahrscheinlich aber ist diese Schwankung in der Vitamin-C-Ausscheidung nach der Röntgenbestrahlung als ein Absinken unter sonst übliche Werte zu betrachten und als Reaktion auf die Bestrahlung aufzufassen.

Zusammenfassung: An den Harnen von 18 Kaninchen wurden die Ascorbinsäure - Ausscheidungswerte über zirka 3 Wochen bestimmt. Um eine meßbare und auf Vitamin C zurückzuführende Ausscheidung im Harn zu erreichen, mußten große Mengen Vitamin C (von 200—400 mg) subcutan injiziert werden. Die Durchführung der Ascorbinsäurebestimmungen im Harn geschah nach der Methode von Jetzeler und Niederberger mit Dichlorphenolindophenol, nachdem ein Vergleich mit der als spezifisch angesehenen Methode (nach Lund und Liek) ergeben hatte, daß Werte über 5 mg% mit der Dichlorphenolindophenol-Methode auf Ascorbinsäure zurückzuführen sind.

In den Versuchen wurde jeweils eine gleichbleibende Ausscheidung zu erreichen gesucht und, nachdem man einen ungefähren Überblick über die Ausscheidungswerte gewonnen hatte, erfolgte die einmalige Röntgenbestrahlung.

Die Beurteilung einer durch die Röntgenbestrahlung gesetzten Veränderung war nach der erfolgten Einstellung bei allen Tieren außer bei dreien möglich.

In 16 Kurven kommt ein deutlicher Abfall der Vitamin-C-Ausscheidung nach Röntgenbestrahlung zustande, der entweder spontan auf normale Werte zurückgeht oder auch unter der meßbaren Ausscheidungsgrenze von 5 mg% liegen bleibt.

Die verminderte Ausscheidung wird auf einen erhöhten Vitamin-C-Bedarf nach der Röntgenbestrahlung zurückgeführt.

Zum Schluß möchte ich dem Herrn Dozenten Oberarzt Dr. Blümel verbindlichsten Dank für die Überlassung des Themas sowie für die Übernahme der Arbeit aussprechen.

Herrn Professor Dr. K. H. Bauer danke ich für die Bereitstellung von Versuchstieren und die Arbeitsmöglichkeit im Tierstall und Laboratorium.

Der Firma „Bayer" danke ich für die großzügige Unterstützung mit Versuchsmengen Cantan.

Der Firma Hoffmann & la Roche danke ich gleichfalls bestens für die Bereitstellung der notwendig gewesenen Versuchsmengen Dichlorphenol-Indophenol.

Literaturverzeichnis.

Adler und Wiederhold: Strahlenther. 44 : 383.
Czepa: Strahlenther. 19 : 601.
Forfota: Strahlenther. 59 : 258.
Grashey: Strahlenther. 41 : 389.
Hummel: Strahlenther. 38 : 308.
Jetzeler und Niederberger: Klin. Wochenschr. 1936, Nr. 70, S. 710.
Kottmaier: Strahlenther. 15 : 555.
Laude: Deutsche Med. Wochenschr. Nr. 35, s. 1126.
— Skand. Arch. Physiol. 47 : 225.
— Klin. Wochenschr. 1937, 535.
Memmesheimer: Strahlenther. 16 : 741.
Neuweiler, W.: Klin. Wochenschr. 1936, I. 855.
Rütz und Kohlmann: Rö.-Praxis 1936, 469.
Schneider, G. H.: Strahlenther. 32 : 205.
Schröder: Rö.-Praxis 1936, 469.
Sielmann: Strahlenther. 15 : 458.
Wacker und Beck: B. Klin. Wochenschr. 1921, Nr. 18.
Willms: Strahlenther. 47 : 503.

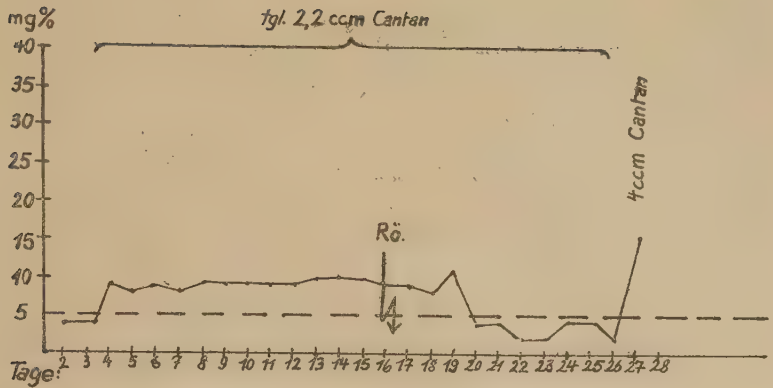

Tabelle 1

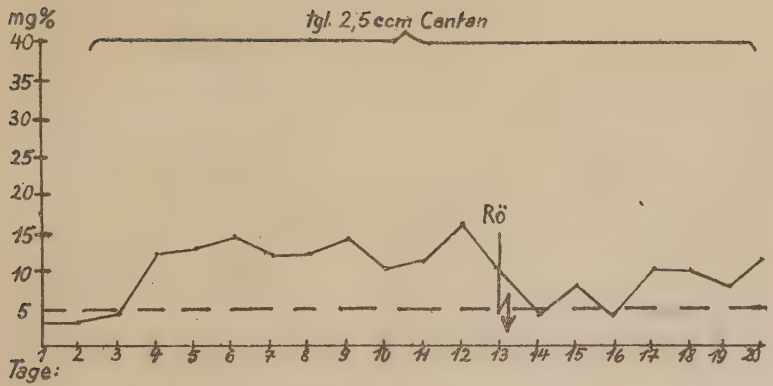

Tabelle 2

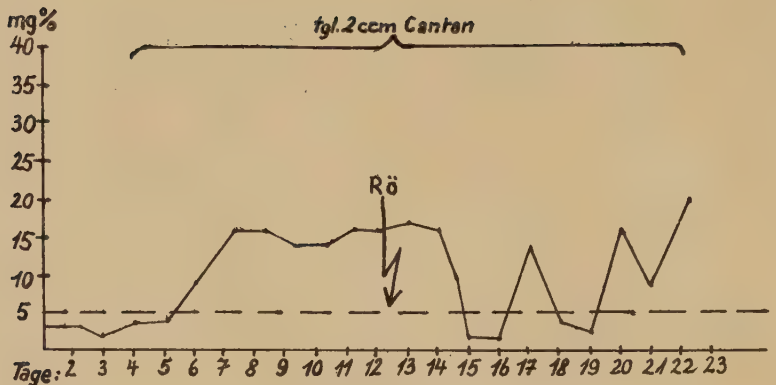

Tabelle 3

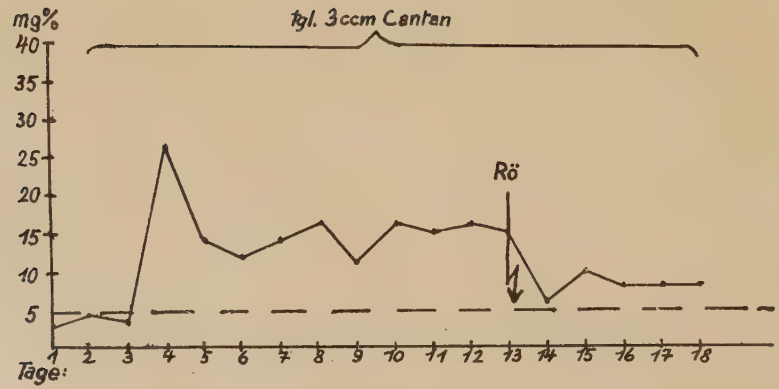

Tabelle 4

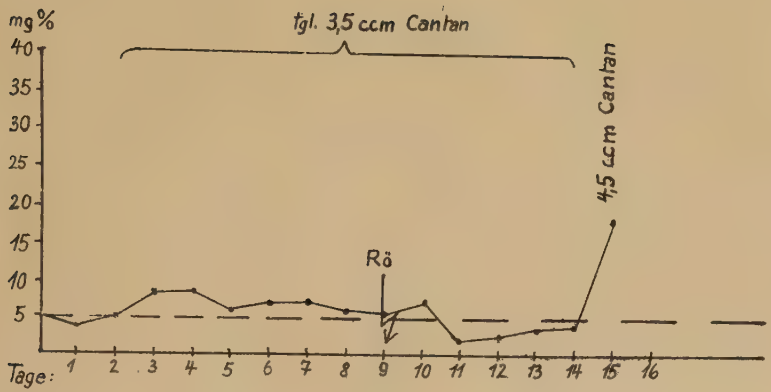

Tabelle 5

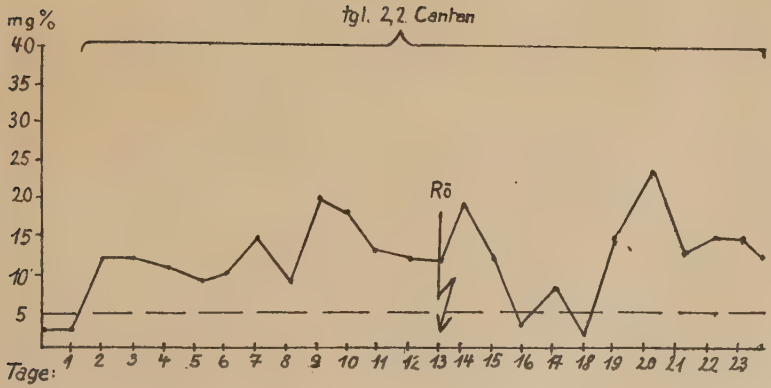

Tabelle 6

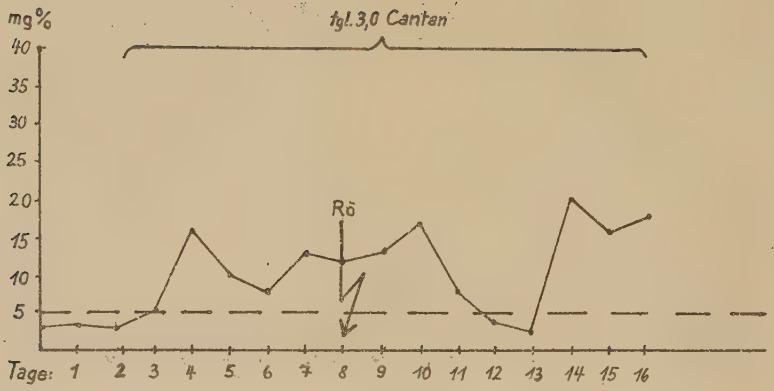

Tabelle 7

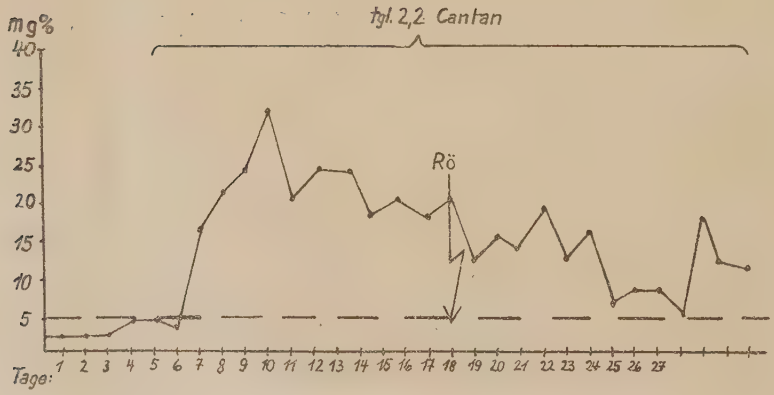

Tabelle 8

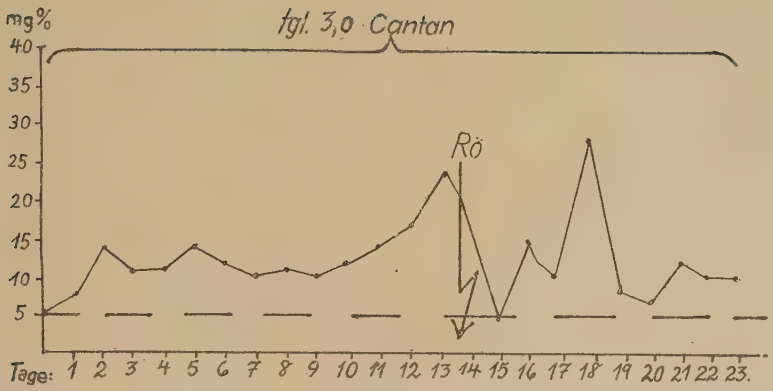

Tabelle 9

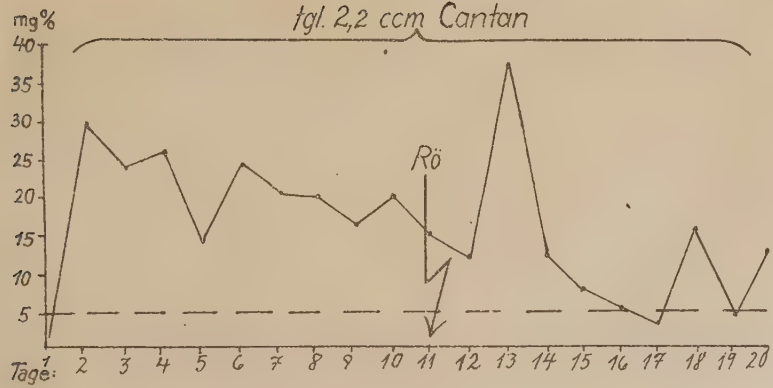

Tabelle 10

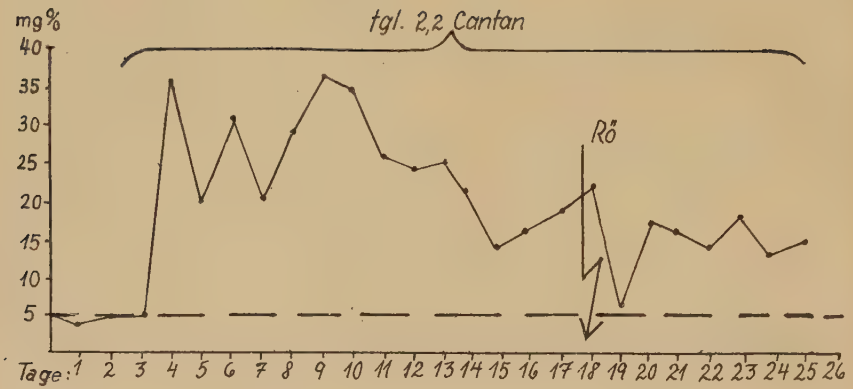

Tabelle 11

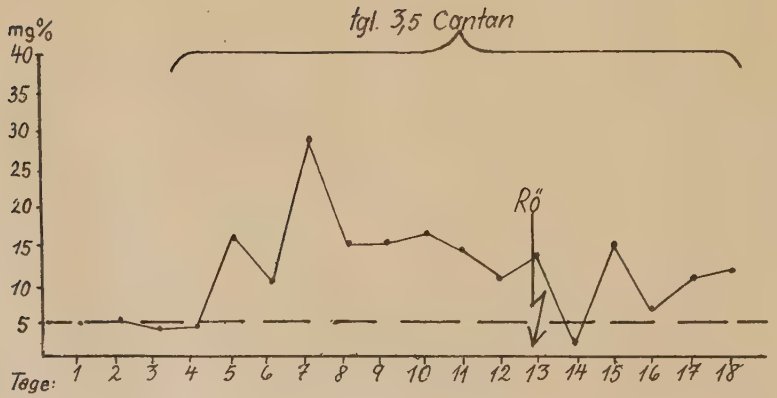

Tabelle 12

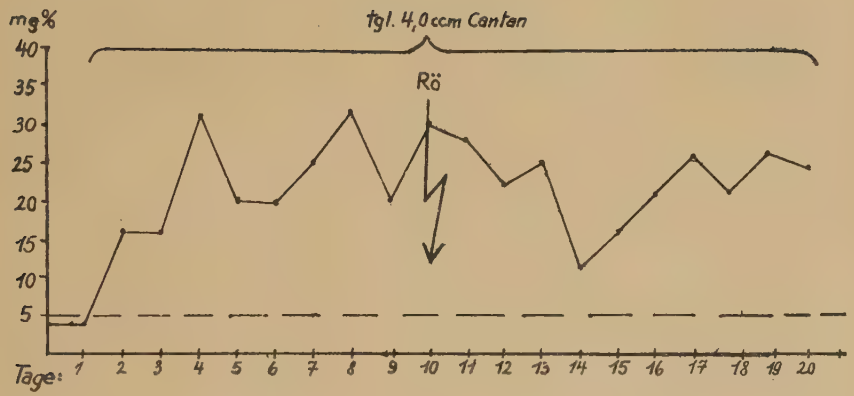

Tabelle 13

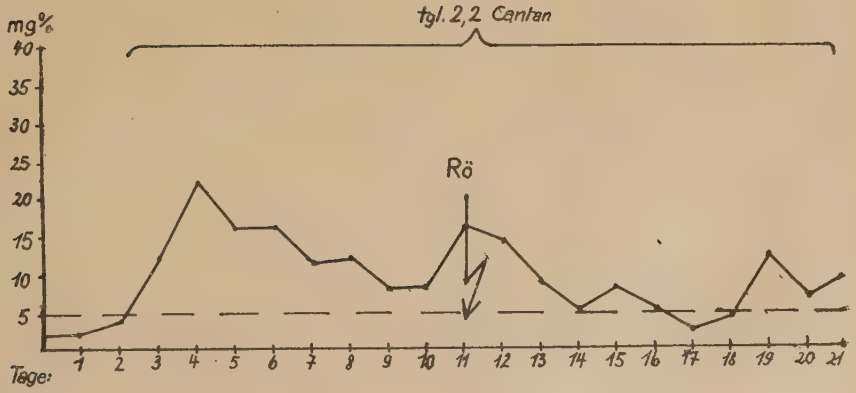

Tabelle 14

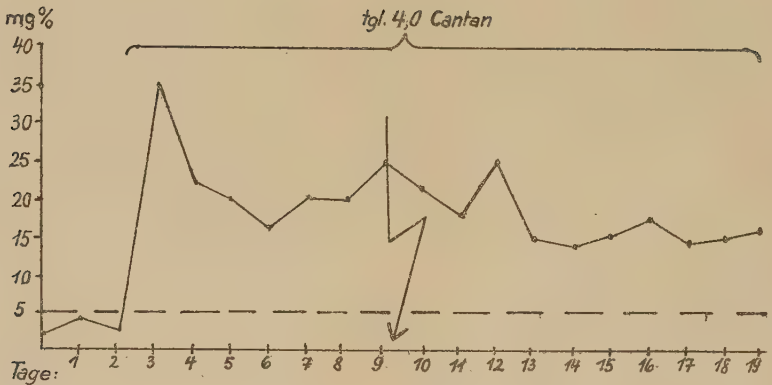

Tabelle 15

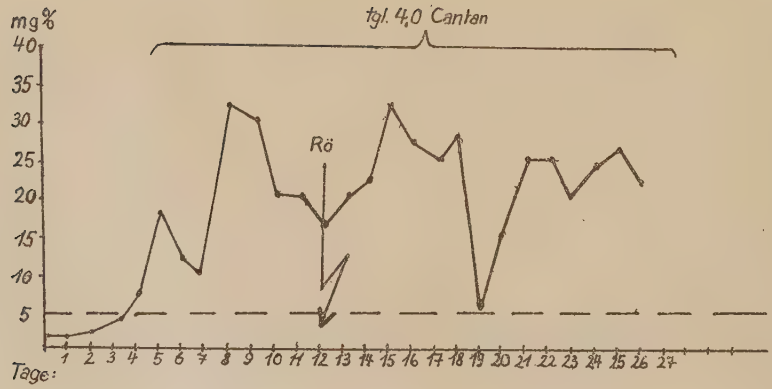

Tabelle 16

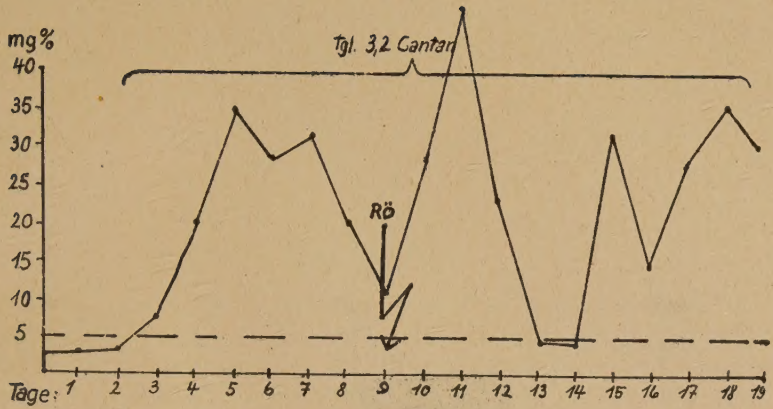

Tabelle 17

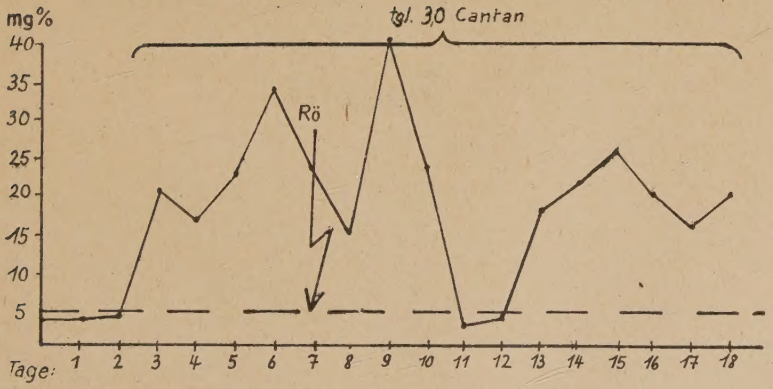

Tabelle 18

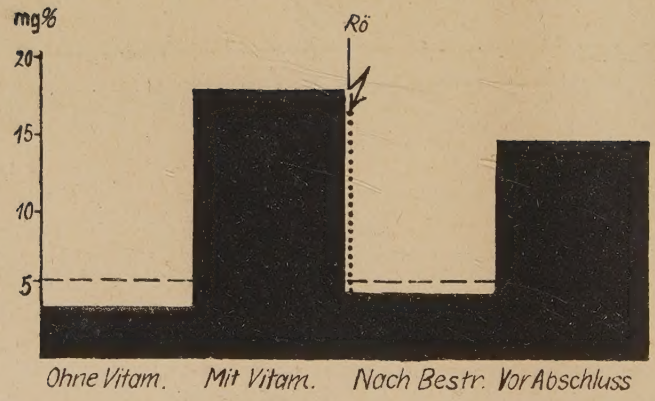

Tabelle 19

Lebenslauf.

Als Sohn des Stadtsekretärs Josef Lux und seiner Ehefrau Valeska geb. Rösner wurde ich am 2. November 1913 in Breslau geboren. Ich besuchte nach 4 Jahren Grundschule das humanistische St. Matthiasgymnasium in Breslau und bestand dort auch nach 9 jähriger Schulzeit die Reifeprüfung.

Anschließend studierte ich an den Universitäten Breslau und Freiburg i. Br. Medizin. Nach 11 Semestern beendete ich 1938 mit dem Staatsexamen das Studium.

Seit Dezember 1938 war ich bis zu meiner Einberufung zur Wehrmacht am 17. Juli 1939 am Städt. Wenzel-Hancke-Krankenhaus in Breslau auf der Medizinischen Abteilung als Medizinalpraktikant tätig. Zurzeit diene ich als Unterarzt d. Res. bei der Sanitäts-Ersatzkompagnie in Breslau-Rosenthal.

Am 1. September 1939 erhielt ich die Bestallung als Arzt.

Walter Lux